

УДК 612.127-02:[616.36-002+616.24-008.6]-092.9
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7255

І. Я. Криницька

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ГАЗОВОГО ТА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СКЛАДУ АРТЕРІАЛЬНОЇ КРОВІ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМУ

У статті наведено результати кореляційного аналізу показників газового та кислотно-основного складу артеріальної крові в патогенезі експериментального гепатопульмонального синдрому. Встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між напруженням кисню й $AaDO_2$, прямий кореляційний зв'язок середньої сили між осмолярністю плазми та $AaDO_2$ у тварин обох експериментальних груп, прямий кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом молочної кислоти та $AaDO_2$ у тварин з тетраклорметаніндукованим цирозом і сильну кореляційну взаємодію між вказаними показниками в щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепатопульмональний синдром, гази крові, кореляційний аналіз.

ВСТУП. Поширеність гастроентерологічної патології постійно збільшується в усьому світі, у тому числі в Україні. На сьогодні цей показник у нашій країні перевищує 18 тис. на 100 000 населення, причому за останні 10 років він зріс на 47 % [1, 3].

Хворі з ураженням печінки щорічно формують усе більший контингент пацієнтів. Однією з основних причин виникнення гепатаргії та гепатодепресії є цирози печінки. У США смертність від них за один рік складає близько 27 000 осіб, що становить 1,2 % усіх смертей. Подібний стан проблеми і в Європі, де смертність коливається в межах 1,0–2,0 % [2].

Хронічні захворювання печінки викликають труднощі не лише в діагностичному відношенні, але і в лікуванні, що зумовлено провідною роллю печінки в метаболізмі всього організму, її ураження впливає на функції інших органів, у тому числі й легень [12]. Артеріальну гіпоксемію при гепатопульмональному синдромі (ГПС) розглядають як специфічну легеневу дисфункцію при цирозі печінки, що впливає на збільшення ризику розвитку ускладнень і смертності після проведення ортотопічної трансплантації печінки [6].

З метою узагальнення отриманих результатів, які свідчать про розвиток артеріальної гіпоксемії, порушення кислотно-лужної рівноваги та електролітного профілю при експериментальному ГПС, було проведено кореляційний аналіз

показників газового, кислотно-лужного та електролітного профілю крові.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на 56 безпородних щурах-самцях масою 180–220 г. У процесі моделювання патології 8 тварин загинуло. Першу експериментальну модель ГПС було створено шляхом накладання подвійної лігатури на загальну жовчовивідну протоку і подальшого її пересічення скальпелем [10]. У тварин 1-ї контрольної групи загальну жовчовивідну протоку відділяли від тканин, але не пересікали. Післяопераційну рану пошарово, наглухо зашивали. На 31-шу добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом.

Другу експериментальну модель ГПС було створено шляхом 8-тижневого внутрішньо-шлункового введення олійного розчину CCl_4 (400 г на 1 л) в дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини в перший день експерименту, 0,3 мл на 100 г на третій день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної муки, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Тварини 2-ї контрольної групи перебували на стандартному раціоні віварію та отримували внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [14].

Утримували щурів та проводили експерименти на них відповідно до положень Європей-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© І. Я. Криницька, 2016.

ської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [9].

Дослідження проводили на базі лабораторії КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”. За умов тіопентал-натрієвого знеболювання у тварин з лівого шлуночка серця забирали артеріальну кров гепаринізованим шприцом [7]. Протягом перших 20 хв досліджували газовий склад крові на аналізаторі кислотно-лужної рівноваги й електролітів крові “ЭЦ-60 Э” (“Скверті-Мед”, Росія). Даний аналізатор автоматично вимірював рН, напруження вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$) і кисню ($p\text{O}_2$) в артеріальній крові. На основі показників рН, $p\text{CO}_2$ і $p\text{O}_2$, а також вимірюваного атмосферного тиску ($P_{\text{атм}}$) та введених показників гемоглобіну (Hb) піддослідної тварини і вмісту кисню в повітрі (FiO_2) з урахуванням температури піддослідної тварини автоматично було перераховано такі показники: насичення гемоглобіну киснем (SAT) та об’ємний вміст кисню в крові (O_2CT), актуальний бікарбонат (HCO_3^-), стандартний бікарбонат (SBC – “Standart Bicarbonate”), загальну концентрацію вуглекислого газу (TCO_2 – “Total CO_2 ”), надлишок основ (Beb – “Base Excess”), суму всіх буферних основ (BB – “Buffer Base”).

Вміст молочної кислоти визначали в плазмі артеріальної крові на напівавтоматичному аналізаторі “HUMALYZER 2000” (“Human”, Німеччина).

Альвеоларно-артеріальний градієнт кисню (AaDO_2) розраховували за формулою: $\text{AaDO}_2 = 150 - (P_{\text{aCO}_2}/0,8) - P_{\text{aO}_2}$. Осмолярність плазми – за формулою: $2[\text{Na}^+] + 2[\text{K}^+] + [\text{глюкоза}] + [\text{сечовина}]$. Ефективну осмолярність плазми – за формулою: $[(\text{Na}^+) + [\text{глюкоза}]] \cdot 18$ [13].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) та STATISTICA 6.0 (Statsoft, США) з використанням параметрич-

них і непараметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стюдента, в інших випадках – за допомогою критерію Манна–Уїтні.

Аналіз кореляційних зв’язків отриманих результатів проводили з використанням статистики Спірмена. Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції (r) та його достовірність (p), що відповідним чином позначали в таблицях (кореляційних матрицях). Показник $r=0$ свідчив про відсутність зв’язку, в діапазоні 0–0,3 – про слабку кореляцію, проміжок показника 0,3–0,7 характеризував зв’язок середньої сили, а інтервал 0,7–1,0 вказував на значну кореляційну взаємодію. Коефіцієнт кореляції оцінювали як вірогідний при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Однією з ключових ланок патогенезу гіпоксії є зміни в системі газового складу крові та, як наслідок, порушення кислотно-основного складу, що є результатом порушення легеневої вентиляції та дифузії газів, а також гемодинаміки [5].

За результатами попередніх досліджень, у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом було встановлено виражений дисбаланс газового складу артеріальної крові та наявність ознак гіпоксемії: зменшення парціального тиску кисню, зниження парціального тиску вуглекислого газу, збільшення альвеоларно-артеріального градієнта кисню, зменшення індексу оксигенації, насичення гемоглобіну киснем та об’ємного вмісту кисню в крові [4].

Проведений кореляційний аналіз між показниками газового складу артеріальної крові та альвеоларно-артеріальним градієнтом кисню (табл. 1) виявив сильний зворотний кореляційний

Таблиця 1 – Кореляційні зв’язки між показниками газового складу артеріальної крові та альвеоларно-артеріальним градієнтом кисню при експериментальному гепатопульмональному синдромі

Кореляційні зв’язки		Експериментальна група	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв’язку, p
$p\text{O}_2$, мм рт. ст.	AaDO_2 , мм рт. ст.	1-ша	-0,79	<0,01
		2-га	-0,82	<0,01
$p\text{CO}_2$, мм рт. ст.	AaDO_2 , мм рт. ст.	1-ша	-0,17	>0,05
		2-га	-0,38	>0,05
$p\text{O}_2/\text{FiO}_2$	AaDO_2 , мм рт. ст.	1-ша	-0,79	<0,01
		2-га	-0,83	<0,01
SAT, %	AaDO_2 , мм рт. ст.	1-ша	-0,76	<0,01
		2-га	-0,62	<0,05
O_2CT , об. %	AaDO_2 , мм рт. ст.	1-ша	-0,70	<0,05
		2-га	-0,61	<0,05

зв'язок між напруженням кисню і відношенням напруження кисню до вмісту кисню в повітрі та $AaDO_2$ у тварин обох експериментальних груп.

Щодо взаємозв'язку насичення гемоглобіну киснем та альвеолярно-артеріального градієнта кисню в щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок, а у тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом – зворотний кореляційний зв'язок середньої сили. Об'ємний вміст кисню в крові також негативно корелював з $AaDO_2$ у щурів обох експериментальних груп, при цьому спостерігали зв'язок середньої сили.

Проведений кореляційний аналіз між показниками кислотно-лужної рівноваги артеріальної крові й альвеолярно-артеріальним градієнтом кисню (табл. 2) виявив вірогідний зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між надлишком основ та $AaDO_2$ у щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки і сильну зворотну кореляційну взаємодію у тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом. Крім того, в щурів 1-ї експериментальної групи встановлено вірогідний зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між загальною концентрацією вуглекислого газу та альвеолярно-артеріальним градієнтом кисню.

Кореляційний аналіз (табл. 3) показав наявність вірогідного прямого кореляційного зв'язку середньої сили між осмолярністю плазми та $AaDO_2$ у тварин обох експериментальних груп, вірогідного прямого кореляційного зв'язку середньої сили між ефективною осмолярністю плазми й $AaDO_2$ в щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки, вірогідного прямого кореляційного зв'язку середньої сили між вмістом молочної кислоти та $AaDO_2$ у тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом і сильну кореляційну взаємодію між вказаними показниками в щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки.

При зіставленні коефіцієнтів кореляції між напруженням кисню та вмістом молочної кислоти у крові тварин зі змодельованим ГПС виявлено сильну кореляційну взаємодію у щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки та кореляційний зв'язок середньої сили у тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом (табл. 4). При зіставленні осмолярності плазми з вмістом молочної кислоти встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок у тварин обох експериментальних груп.

Кореляційний аналіз між ефективною осмолярністю плазми та вмістом молочної кислоти показав наявність сильної взаємодії в щурів на

Таблиця 2 – Кореляційні зв'язки між показниками кислотно-лужної рівноваги артеріальної крові та альвеолярно-артеріальним градієнтом кисню при експериментальному гепатопульмональному синдромі

Кореляційні зв'язки		Експериментальна група	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв'язку, p
pH	$AaDO_2$, мм рт. ст.	1-ша	-0,14	>0,05
		2-га	0,37	>0,05
HCO_3^- , ммоль/л	$AaDO_2$, мм рт. ст.	1-ша	-0,49	>0,05
		2-га	0,19	>0,05
SBC, ммоль/л	$AaDO_2$, мм рт. ст.	1-ша	0,18	>0,05
		2-га	0,39	>0,05
TCO_2 , ммоль/л	$AaDO_2$, мм рт. ст.	1-ша	-0,70	<0,05
		2-га	-0,01	>0,05
Beb, ммоль/л	$AaDO_2$, мм рт. ст.	1-ша	-0,63	<0,05
		2-га	-0,75	<0,01
BB, ммоль/л	$AaDO_2$, мм рт. ст.	1-ша	-0,20	>0,05
		2-га	-0,12	>0,05

Таблиця 3 – Кореляційні зв'язки між осмолярністю, ефективною осмолярністю та вмістом молочної кислоти в артеріальній крові й альвеолярно-артеріальним градієнтом кисню при експериментальному гепатопульмональному синдромі

Кореляційні зв'язки		Експериментальна група	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв'язку, p
Осмолярність, ммоль/л	$AaDO_2$, мм рт. ст.	1-ша	0,68	<0,05
		2-га	0,56	<0,05
Ефективна осмолярність, ммоль/л	$AaDO_2$, мм рт. ст.	1-ша	0,63	<0,05
		2-га	0,47	>0,05
Молочна кислота, ммоль/л	$AaDO_2$, мм рт. ст.	1-ша	0,85	<0,01
		2-га	0,68	<0,05

Таблиця 4 – Кореляційні зв'язки між осмолярністю, ефективною осмолярністю, pO_2 , pO_2/FiO_2 та вмістом молочної кислоти в артеріальній крові й альвеолярно-артеріальним градієнтом кисню при експериментальному гепатопульмональному синдромі

Кореляційні зв'язки		Експериментальна група	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв'язку, p
pO_2 , мм рт. ст.	Молочна кислота, ммоль/л	1-ша	-0,76	<0,01
		2-га	-0,60	<0,05
pO_2/FiO_2	Молочна кислота, ммоль/л	1-ша	-0,76	<0,01
		2-га	-0,59	<0,05
Осмолярність, ммоль/л	Молочна кислота, ммоль/л	1-ша	0,76	<0,01
		2-га	0,71	<0,05
Ефективна осмолярність, ммоль/л	Молочна кислота, ммоль/л	1-ша	0,74	<0,01
		2-га	0,65	<0,05

31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки та прямий зв'язок середньої сили у тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом.

Гіпервентиляція легень, про яку свідчить гіпокапнія, може бути результатом гіпоксемії вторинно до гепатопульмонального синдрому і портопальмональної гіпертензії, а також до рестриктивної легеневої дисфункції через наявність плеврального випоту або масивного асцити [8]. Є дані, що гіпокапнія у пацієнтів із цирозом корелює з підвищеним рівнем прогестерону та естрадіолу, руйнування яких сповільнене в ураженій печінці [11].

Цікаво, що гіпервентиляція з респіраторним алкалозом може сприяти гіперлактатацидемії шляхом активізації гліколізу, оскільки алкалемія

стимулює рН-залежний фермент фосфофруктокіназу і зменшує печінковий кровотік, що спричиняє подальші розлади метаболічної функції печінки [8].

ВИСНОВКИ. Проведений кореляційний аналіз виявив сильний зворотний кореляційний зв'язок між напруженням кисню та $AaDO_2$, прямий кореляційний зв'язок середньої сили між осмолярністю плазми й $AaDO_2$ у тварин обох експериментальних груп, прямий кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом молочної кислоти та $AaDO_2$ у тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом і сильну кореляційну взаємодію між вказаними показниками в щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронін К. О. Особливості патології органів травлення у хворих похилого та старечого віку і ефективність їх лікування / К. О. Воронін // Гастроентерологія. – 2013. – № 3 (49). – С. 56–59.
2. Гепатопульмональний синдром: вентиляційно-перфузійна функція легень, патогенез її порушення / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2 (13). – С. 52–56.
3. Єщенко А. В. Вплив функціональних порушень біліарного тракту на стан печінки в підлітків / А. В. Єщенко // Гастроентерологія. – 2013. – № 2 (48). – С. 36–39.
4. Криницька І. Я. Зміни газового складу артеріальної крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом / І. Я. Криницька // Вісн. наук. дослідж. – 2012. – 69, № 4. – С. 72–75.
5. Лук'янчук В. Д. Вплив МІГУ-2 на газовий склад та кислотно-лужну рівновагу крові у щурів з гіпоксичною гіпоксією на тлі гіпертермії / В. Д. Лук'янчук,

Н. В. Вітохіна, Д. С. Кравець // Укр. журн. клініч. та лаб. медицини. – 2010. – 5, № 3. – С. 91–95.

6. Невзорова В. А. Печеночно-легочний синдром и особенности его проявления при циррозе печени, сочетающемся с хронической обструктивной болезнью легких / В. А. Невзорова, Е. А. Кочеткова, Ж. Маскард // Терапевт. арх. – 2009. – № 3. – С. 15–19.

7. Пат. на корисну модель 63892U Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб відбору крові в експерименті у щурів / Гудима А. А., Доброродний А. В., Марущак М. І., Доброродний В. Б., Коптюх В. В. – № у 2011 03185 ; заявл. 18.03.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. № 20.

8. Bernardi M. Disturbances of acid-base balance in cirrhosis: a neglected issue warranting further insights / M. Bernardi, S. Predieri // Liver International. – 2005. – 25. – Р. 463–466.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.

10. Fallon M. B. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon, G. A. Abrams, J. W. McGrath // *Am. J. Physiol.* – 1997. – **272**. – P. 779–784.
11. Lustik S. J. The hyperventilation of cirrhosis: progesterone and estradiol effects / S. J. Lustik, A. K. Chhibber, J.W. Kolano // *Hepatology*. – 1997. – **25**. – P. 55–58.
12. Rodriguez-Roisin R. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD) / R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka, Ph. Herve // *Eur. Respir. J.* – 2004. – **24**. – P. 861–880.
13. Watt G. Chemical Pathology Lecture Notes / G. Watt. – Cape Town : Prentice Hall, 2011. – 454 p.
14. Zhang Hui-Ying Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao // *World J. Gastroenterology*. – 2007. – **13** (25). – P. 3500–3507.

И. Я. Криницкая

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОВОГО И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТАВА АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Резюме

В статье приведены результаты корреляционного анализа показателей газового и кислотно-основного состава артериальной крови в патогенезе экспериментального гепатопульмонального синдрома. Установлены сильная обратная корреляционная связь между напряжением кислорода и $AaDO_2$, прямая корреляционная связь средней силы между осмолярностью плазмы и $AaDO_2$ у животных обеих экспериментальных групп, прямая корреляционная связь средней силы между содержанием молочной кислоты и $AaDO_2$ у животных с тетрахлорметаниндуцированным циррозом и сильное корреляционное взаимодействие между указанными показателями у крыс на 31-е сутки после пересечения общего желчного протока.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатопульмональный синдром, газы крови, корреляционный анализ.

I. Ya. Krynytska

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

CORRELATION ANALYSIS OF GAS AND ACID-BASE INDICES OF ARTERIAL BLOOD IN THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL HEPATOPULMONARY SYNDROME

Summary

The correlation analysis of indices of gas and acid-base composition of arterial blood in the pathogenesis of experimental hepatopulmonary syndrome was studied in the article. It was established a strong negative correlation between partial pressure of oxygen and $AaDO_2$, positive moderate correlation between the plasma osmolarity and $AaDO_2$ in animals of both experimental groups, the positive moderate correlation between the concentration of lactic acid and $AaDO_2$ in animals with carbon tetrachloride-induced cirrhosis and strong correlation interaction between these parameters in rats on the 31st day after common bile duct ligation.

KEY WORDS: hepatopulmonary syndrome, blood gases, correlation analysis.

Отримано 18.10.16

Адреса для листування: І. Я Криницька, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: krynytska@tdmu.edu.ua.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ